Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

WIRKUNG VON SARALASIN AUF BLUTDRUCK, PLASMA-RENIN-AKTIVITÄT UND NIERENFUNKTION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ULRIKE SCHESCHONK, geb. Myska
aus Hannover

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

WIRKUNG VON SARALASIN AUF BLUTDRUCK, PLASMA-RENIN-AKTIVITÄT UND NIERENFUNKTION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ULRIKE SCHESCHONK, geb. Myska

aus Hannover

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

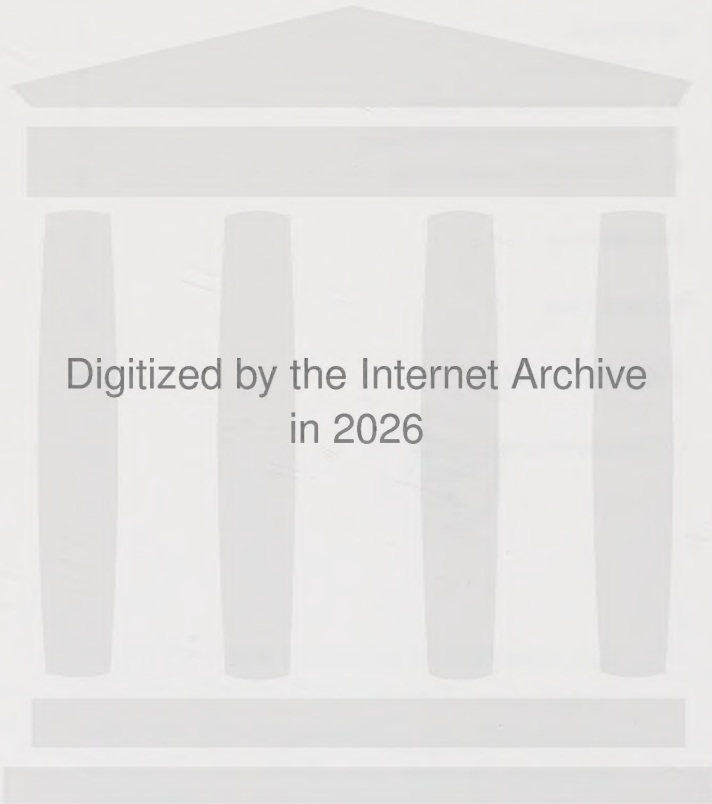
UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 16. 6. 1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. D. Klaus
Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B	METHODIK	4
	1. Probanden	4
	2. Versuchsanordnung	4
	3. Versuchsdurchführung	4
	4. Versuchsauswertung	6
C	ERGEBNISSE	9
D	DISKUSSION	32
E	ZUSAMMENFASSUNG	47
F	LITERATURVERZEICHNIS	48


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546807_0014

A EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Unter den zahlreichen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung eines Hochdrucks beitragen, wird dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) für bestimmte Formen (renovaskulärer Hochdruck) eine kausale, für andere Formen (renoparenchymaler und maligner Hochdruck) eine unterstützende Bedeutung zugemessen. Um die Rolle von Angiotensin II (A II) in der Aufrechterhaltung einer Hypertonie und der Regulation der Nierendurchblutung abzuklären, gelangten verschiedene das RAAS unterbrechende bzw. blockierende Substanzen zur Anwendung: A II-Antikörper, Beta-Rezeptorenblocker, Converting-enzyme-Inhibitoren und spezifische Antagonisten des A II. Da die Spezifität der Antikörper umstritten war (10) und bei dem als Converting-enzyme-Inhibitor verwendeten Pentapeptid ein eventuell erheblicher Bradykininstimulierender Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden konnte (14), wird derzeit für die Diagnostik eines "angiotensinogenen" Hochdrucks die Gruppe der spezifischen A II-Antagonisten vorgezogen.

Diese Gruppe umfaßt Oktapeptide, deren Struktur (Aminosäuresequenz) überwiegend oder vollständig der des A II gleicht, aber in bestimmten Positionen durch andere chemische Gruppen bzw. Aminosäuren abgewandelt ist.

Von den verschiedenen A II-Analogen wird heute das 1-Sarcosin-8-Alanin-Angiotensin II (1-Sar-8-Ala-A II, Saralasin, P-113) am meisten verwendet. Aufgrund des spezifischen Antagonismus (kompetitive Hemmung von A II am Rezeptor) sind andere Wirkungen als solche auf die A II-Rezeptoren unwahrscheinlich.

Während von vielen Autoren wie STREETEN, PHIL, ANDERSON, FREIBERG und DALAKOS (42, 43) sowie BRUNNER, GAVRAS, LARAGH und KEENAN (7, 8, 17) Saralasin ausschließlich zur Identifizierung eines angiotensinabhängigen

Hochdrucks angewandt wurde, erschien uns neben der Wirkung des Saralasins auf den Blutdruck auch sein Einfluß auf die Nierenfunktion interessant, worüber bisher nur im Tierversuch berichtet wurde (10, 15).

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit folgenden Fragestellungen:

1) Welche Wirkung hat Saralasin auf Blutdruck, Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und Nierenfunktion von nierengesunden Personen

und 2) Wie ist die Wirkung von Saralasin auf Blutdruck, PRA und Nierenfunktion bei Krankheitsbildern mit erhöhter PRA (Nierenarterienstenose, Leber- und Nierenerkrankungen).

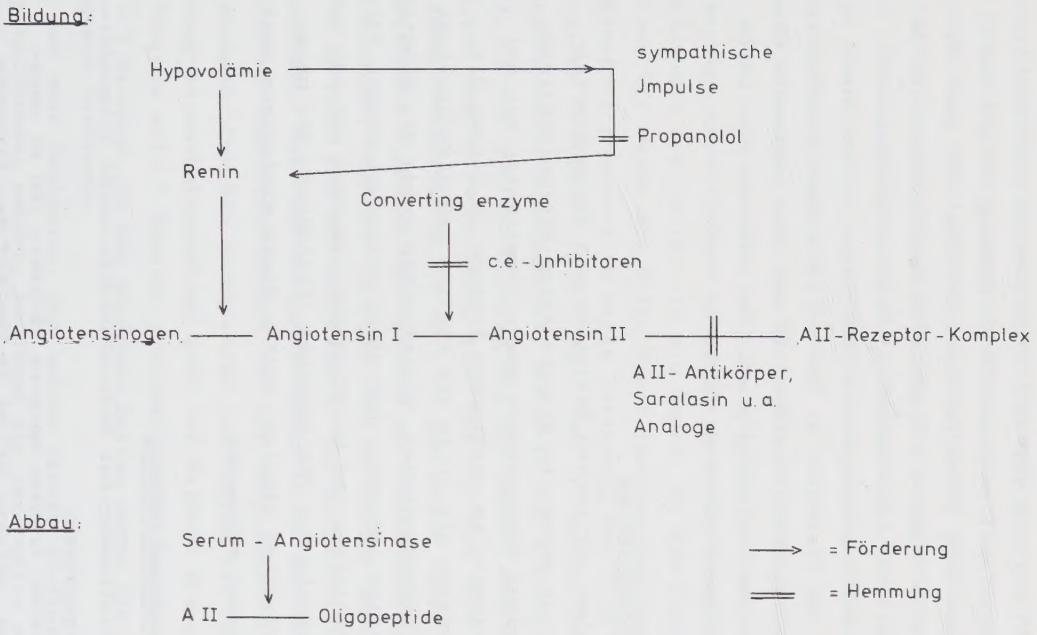


Abb. 1: Bildung und Abbau von Angiotensin II unter Berücksichtigung der Angriffspunkte von Inhibitoren

B METHODIK

1. Probanden

Aus dem Patientengut der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg wurden fünf Patienten untersucht, deren Nierenfunktion keine Einschränkung zeigte und die eine normale PRA aufwiesen. Im Vergleich dazu wurden zwei Patienten mit Nierenarterienstenose sowie je ein Patient mit Leberzirrhose, Bartter-Syndrom und Anorexia nervosa untersucht (Initialen, Alter, Geschlecht und Diagnosen s. Tab. 1). Die Zahl der Probanden mußte beschränkt werden, da nur eine begrenzte Menge Saralasin zur Verfügung stand (Fa. Röhm-Pharma, Darmstadt, Präparat nicht im Handel).

2. Versuchsanordnung

Mit Ausnahme der beiden Patienten mit Nierenarterienstenose, bei denen die gleichzeitige Nierenfunktionsanalyse nicht durchgeführt wurde, bestimmten wir bei jedem Patienten im nüchternen Zustand im Liegen die Nierenfunktion mit Hilfe der Inulin- und PAH-Clearance (Dauerinfusionsmethode), gleichzeitig wurde die Elektrolyt-Exkretion gemessen. Bei allen Patienten wurden fortlaufend Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und vor und nach Saralasin die PRA bestimmt. Patienten, die unter Antihypertensiva standen, hatten diese mindestens zwei Wochen vorher abgesetzt.

3. Versuchsdurchführung

Für die Bestimmung der Nierenfunktion wurde folgendermaßen vorgegangen:
Die Patienten tranken morgens nüchtern 500 ml ungesüßten Tee, weitere 500 ml im Verlauf des Versuchs (100 ml alle 15 min), um eine konstante Wasserdiurese

zu erhalten. Zur Durchführung der renalen Clearance wurde ein steriler Blasenkatheter gelegt und fixiert. Die Blase wurde entleert und von diesem Urin Kontrollurin entnommen. Danach wurden je 10 ml Blut für den Inulin- und PAH-Nullwert sowie für Natrium, Kalium und Renin (in Eiswasser) abgenommen und 2 ml Nephrotest (0,44 g PAH) und 20 ml Inulinlösung (2 g Inulin) injiziert. Anschließend erfolgte das Anlegen einer Infusion (500 ml Jonosteril, 8 ml Nephrotest = 1,76 g PAH, 50 ml Inulinlösung = 5 g Inulin), deren Geschwindigkeit auf 3 ml/min eingestellt wurde.
Nach 40 Minuten wurde die Blase mit 20 ml Aqua dest. und 20 ml Luft gespült, um eine völlige Entleerung zu erreichen. Anschließend erfolgten zwei Kontroll-Clearance-Perioden von je 12 - 15 min Dauer. Zu der Clearance-Periode III wurde mit Hilfe eines Infusomaten zusätzlich Saralasin infundiert in einer Dosierung von 0,25 mg/min. Bei einer Patientin (L.H., vgl. Tab. 1) wurden zwei Saralasin-Perioden durchgeführt, wobei in der ersten Periode 0,25, in der zweiten 0,75 mg/min infundiert wurden. Es folgten zwei weitere (bzw. eine bei der Pat. L.H.) Clearance-Perioden zu je 12 - 15 min Dauer. Alle Clearance-Perioden begannen und endeten mit Blasenspülung und Blutabnahme. Nach der letzten Periode wurden außerdem je 10 ml Blut für die Elektrolyt- und Renin-Bestimmung abgenommen. Blut zur Reninbestimmung wurde bei einigen Patienten zusätzlich direkt vor der Saralasin-Periode abgenommen. Der Blutdruck wurde vom Beginn der Untersuchung an auskultatorisch nach der Methode Riva-Rocci am Oberarm alle 5 Minuten gemessen, unter Saralasin alle 3 Minuten. Zu den gleichen Zeiten wurde die Pulsfrequenz bestimmt.
Bei den zwei Patienten, die keiner Nierenfunktionsprüfung unterzogen wurden, betrugen die Intervalle zwischen den Meßwerten von Blutdruck und Herzfrequenz 3 Minuten.

Saralasin wurde diesen Patienten 20 Minuten lang mit 0,5 mg/min infundiert. Je 10 ml Blut zur Reninbestimmung wurden am Beginn und Ende des Versuches abgenommen.

4. Versuchsauswertung

Aus den Blutdruck- und Herzfrequenz-Meßwerten wurden jeweils für die Perioden vor und während Saralasin-Infusion die Mittelwerte gebildet.
Inulin wurde mit Resorcin, PAH mit Naphthylaminbromid kolorimetrisch bestimmt (28). Die Ausrechnung der Clearance erfolgte nach der Beziehung

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

wobei U = Inulin- bzw. PAH-Konzentration im Urin (mg/100 ml)

V = Urinvolumen (ml/min)

P = Inulin- bzw. PAH-Konzentration im Plasma (mg/100 ml)

Die erhaltenen Ergebnisse wurden auf die durchschnittliche Körperoberfläche von 1,73 m^2 umgerechnet.
Die Filtrationsfraktion (FF) gibt den prozentualen Anteil des filtrierten Plasmas von der Nierendurchblutung an:

$$FF = \frac{C_{In} \times 100}{C_{PAH}}$$

Die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) erfolgte radioimmunologisch nach dem Verfahren von HABER u. Mitarb., modifiziert nach der Methode von RÖSSLER, HORNEF, KLAUS und SIMSCH (36).
Prinzip: Bei Inkubation von Plasma in vitro (15-60 min bei 37°) wird entsprechend der Renin-Konzentration aus

dem im Plasma vorhandenen Angiotensinogen Angiotensin I gebildet, dessen Umwandlung in Angiotensin II durch Inhibitoren verhindert wird. Das freigesetzte A I wird dann radioimmunologisch bestimmt. Dazu werden nach der Plasmainkubation einem aliquoten Plasmaanteil A I-Antikörper zugesetzt, die durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen wurden, sowie eine bekannte Menge radioaktiv markiertes A I. Das markierte A I konkurriert nun mit dem endogen gebildeten A I um die Bindung am Antikörper. Das nicht gebundene A I (markiertes und endogen gebildetes) wird an Dextran-Kohlesuspension adsorbiert, darauf wird das in Kohle und Überstand vorhandene markierte A I in einem Gammaspektrometer gezählt. Das Verhältnis von gebundenem zu freiem markiertem A I wird errechnet und der Angiotensingehalt der Probe durch Vergleich mit einer Standardkurve bestimmt. Die PRA wird in ng freigesetztes A I/ml/h angegeben.

Tab. 1: Initialen, Alter, Geschlecht, infundierte Saralasin-Dosis und Diagnosen von fünf nierengesunden Patienten (1-5) und fünf Patienten mit Nierenarterienstenose, Leber- und Nierenkrankheiten (6-10).

Patienten			Saralasin (Periode I u. II) (µg/kg/min)		Diagnose/Beschwerden
1. L.H.	16	♀	4,1	(12,3)	Colon irritabile
2. H.G.	33	♀	4,1		Lat. Diabetes mell., euthyr. Struma nodosa
3. M.S.	19	♀	4,0		Konstitutioneller Hirsutismus
4. H.S.	43	♀	3,5		Ulcus ventriculi
5. H.F.	22	♀	2,8		Löfgren-Syndrom
6. A.S.	33	♀	4,3		Bartter-Syndrom
7. E.G.	63	♂	3,1		Leberzirrhose
8. A.F.	16	♀	4,8		Anorexia nervosa
9. H.E.	45	♂	6,3		Nierenarterienstenose
10. H.B.	51	♀	7,7		Nierenarterienstenose

C ERGEBNISSE

I. Ergebnisse bei nierengesunden Patienten

1. Blutdruck und Herzfrequenz unter Saralasin (Tab. 2 u. 3)

Wie aus Tab. 2 ersichtlich ist, stieg bei vier Patientinnen der systolische und/oder der diastolische Blutdruckwert unter Saralasin leicht an (maximal um 3 % des Ausgangswertes). Bei der ersten Patientin blieben beide Werte gleich, während bei der vierten Patientin der diastolische Druck bei ansteigendem systolischen Druck geringfügig abfiel (um 0,7 %).
Die Herzfrequenz stieg bei zwei Patientinnen während Saralasin-Infusion um 0,5 bzw. 1,3 % an bei gleichzeitigem systolischen oder diastolischen Blutdruckanstieg. Bei den übrigen Patientinnen fiel die Herzfrequenz unter Saralasin um 1,7 - 3,4 % ab, wobei zwei Patientinnen einen Anstieg beider Blutdruckwerte zeigten, bei der ersten Patientin der Blutdruck jedoch gleich blieb.

2. Nierenfunktion und Plasma-Renin-Aktivität unter Saralasin (Tab. 4 u. 5, Abb. 2-6)

2.1. Renale Clearancewerte

Bei allen fünf Patientinnen nahmen unter Saralasin-Infusion sowohl die Inulin- als auch die PAH-Clearance deutlich ab: Die Inulin-Clearance auf durchschnittlich 54 % mit einer Variationsbreite von 36 %, die PAH-Clearance auf 57 $\pm$ 37 %. Im Extremfall sanken beide Clearance-Werte bis auf 1/5 der Ausgangswerte (Pat. M.S.). Bei der ersten Patientin, bei der zwei Saralasin-Perioden durchgeführt wurden, war die zweite Inulin-Clearance unter Saralasin kleiner als die erste, während die zweite PAH-Clearance zwar größer war als die erste unter Saralasin, aber immer noch deutlich

unter dem Ausgangswert lag.
In der Periode nach Saralasin (IV bzw. V bei der ersten Patientin) waren Inulin- und PAH-Clearance gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten erhöht, bei zwei Patientinnen erniedrigt (in einem Fall war die Inulin-Clearance nach Saralasin geringer als diejenige unter Saralasin), bei einer Patientin war die Inulin-Clearance kleiner, die PAH-Clearance größer als die jeweiligen Ausgangswerte.
Die Filtrationsfraktion stieg bei zwei Patientinnen unter Saralasin geringfügig (+ 0,7 %), bei einer Patientin erheblich an (+ 32,8 %), bei den beiden anderen Patientinnen fiel sie um 9,7 bzw. 14,4 % ab. Im Laufe der zweiten Saralasin-Clearance der ersten Patientin sank die zuvor leicht angestiegene FF auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes ab. In der Periode nach Saralasin lag die FF bei drei Patientinnen unter, bei zwei Patientinnen über dem Ausgangswert.
Das Urinvolumen nahm bei allen Patientinnen während Saralasin-Infusion stark ab auf durchschnittlich 42 % mit einer Variationsbreite von $\pm$ 37 %, wobei nach der zweiten Saralasin-Clearance der Patientin L.H. ein Absinken bis auf knapp 5 % des Ausgangswertes zu verzeichnen war. Nach Beendigung der Saralasin-Zufuhr war das Urinvolumen gegenüber der unter Saralasin gewonnenen Menge bei drei Patientinnen stark erhöht, bei einer Patientin war es vorübergehend niedriger als unter Saralasin, während bei der ersten Patientin das Urinvolumen nach Saralasin zwischen den beiden Werten aus den Saralasin-Perioden lag.

2.2. Elektrolytexkretion

Während Saralasin-Zufuhr wurde Natrium von drei Patientinnen vermindert ausgeschieden (64,2 bis 83,3 % der Ausgangswerte). Bei einer Patientin bleib die Na-Ex-

kretion unter Saralasin gleich, während sie bei der ersten Patientin in der ersten Saralasin-Periode um 8,1 %, in der zweiten um 73 % zunahm. In Relation zur prozentualen Abnahme der Inulin-Clearance unter Saralasin war die Na-Exkretion bei vier Patientinnen erhöht, bei einer vermindert. In der Periode nach Saralasin erreichte die Na-Exkretion annähernd oder mehr als Ausgangswerte bei vier Patientinnen, bei einer Patientin war sie gegenüber dem Ausgangswert und dem Wert unter Saralasin erniedrigt.
Kalium wurde in der Saralasin-Periode von allen Patientinnen vermehrt ausgeschieden (48 $\pm$ 40 %). Bei vier Patientinnen stieg die K-Exkretion nach Absetzen der Saralasin-Infusion weiterhin an, bei einer fiel sie unter den Ausgangswert ab.

2.3. Plasma-Renin-Aktivität

Die PRA war am Ende des Versuches mit durchschnittlich 59 $\pm$ 20 % bei allen Patientinnen deutlich erniedrigt. Anhand einer dritten Bestimmung direkt vor der Saralasin-Periode, die bei zwei Patientinnen durchgeführt wurde, läßt sich ein kontinuierliches Absinken der PRA erkennen.

Tab. 2: Blutdruck vor und während Saralasin-Infusion bei fünf nierengesunden Patienten (Mittelwerte).

Patienten			RR (mm Hg) vor S	während	RR (%) syst. / diast.
1. L.H.	16	♀	115,0/75,0	115,0/75,0	100,0/100,0
2. H.G.	33	♀	135,0/93,0	135,0/95,0	100,0/102,2
3. M.S.	19	♀	109,5/75,4	112,8/76,4	103,0/101,3
4. H.S.	43	♀	130,7/87,8	132,1/87,1	101,1/ 99,3
5. H.F.	22	♀	121,6/79,1	123,1/81,7	101,2/102,7

RR (%) = Veränderung des Blutdrucks unter Saralasin in Prozent des Ausgangswertes

Tab. 3: Herzfrequenz vor und während Saralasin-Infusion bei fünf nierengesunden Patienten (Mittelwerte).

Patienten			HF (x/min) vor S	während	HF (%)
1. L.H.	16	♀	81,2	79,6	98,0
2. H.G.	33	♀	89,2	90,4	101,3
3. M.S.	19	♀	71,6	70,4	98,3
4. H.S.	43	♀	73,6	74,0	100,5
5. H.F.	22	♀	82,8	80,0	96,6

HF (%) = Veränderung der Herzfrequenz unter Saralasin in Prozent des Ausgangswertes

Tab. 4: Inulin- und PAH-Clearance, Filtrationsfraktion und Urinvolumen vor, während und nach Saralasin-Infusion bei fünf nierengesunden Patienten.

Patienten	P	C_{In} ($\frac{ml}{min}$)	C_{In} (%)	C_{PAH} ($\frac{ml}{min}$)	C_{PAH} (%)	FF	FF (%)	V_U ($\frac{ml}{min}$)	V_U (%)
1. L.H. 16 ♀	I + II	119,5	100,0	811	100,0	14,7	100,0	11,80	100,0
	III S	47,8	40,0	321	39,5	14,8	100,7	2,50	21,2
	IV S	38,4	32,1	588	72,5	6,6	44,9	0,57	4,8
	V	60,9	50,9	883	108,8	6,9	46,9	1,08	9,2
2. H.G. 33 ♀	I + II	66,0	100,0	481	100,0	13,8	100,0	1,75	100,0
	III S	59,5	90,1	427	88,7	13,9	100,7	1,41	80,6
	IV	100,2	151,8	540	112,2	18,6	134,8	4,71	269,1
	V	101,3	153,4	420	87,3	24,1	174,6	6,67	381,1
3. M.S. 19 ♀	I + II	122,4	100,0	657	100,0	18,6	100,0	8,50	100,0
	III S	22,3	18,2	133	20,2	16,8	90,3	1,50	17,1
	IV	115,7	94,5	542	82,5	21,3	114,5	7,00	82,3
	V	Messung mißglückt							
4. H.S. 43 ♀	I + II	91,9	100,0	427	100,0	21,5	100,0	9,85	100,0
	III S	73,7	80,2	400	93,6	18,4	85,6	5,00	50,8
	IV	103,4	112,5	495	115,9	20,9	97,2	9,38	95,2
	V	52,1	56,9	244	57,1	21,4	99,5	4,33	44,0
5. H.F. 22 ♀	I + II	179,2	100,0	708	100,0	25,3	100,0	9,66	100,0
	III S	104,9	58,5	312	44,0	33,6	132,8	3,86	39,9
	IV	96,5	53,8	395	55,8	24,4	96,4	2,67	27,6
	V	153,7	85,8	476	67,2	32,3	127,7	7,33	75,9

P = Periode
C_{In} = Inulin-Clearance
C_{PAH} = PAH-Clearance
FF = Filtrationsfraktion
V_U = Urinvolumen
(%) = Prozent des Ausgangswertes

Tab. 5: Natrium- und Kaliumexkretion und Plasma-Renin-Aktivität vor, während und nach Saralasin-Infusion bei fünf nierengesunden Patienten.

Patienten	P	Na-Ex ($\frac{\mu mol}{min}$)	Na-Ex (%)	K-Ex ($\frac{\mu mol}{min}$)	K-Ex (%)	PRA (ngAI/ml/h)	PRA (%)
1. L.H. 16 ♀	I + II	18,5	100,0	9,2	100,0	3,2	100,0
	III S	20,0	108,1	10,3	111,9	-	-
	IV S	32,0	173,0	17,3	188,0	-	-
	V	55,0	297,3	21,6	234,8	2,2	68,8
2. H.G. 33 ♀	I + II	14,0	100,0	15,5	100,0	10,8	100,0
	III S	14,0	100,0	21,0	135,5	-	-
	IV	9,0	64,3	11,8	76,1	-	-
	V	9,0	64,3	7,3	47,1	5,2	48,1
3. M.S. 19 ♀	I + II	3,0	100,0	0,2	100,0	11,3	100,0
	III S	2,0	66,6	0,3	150,0	-	-
	IV	3,0	100,0	0,4	200,0	-	-
	V	Messung mißglückt				8,9	78,8
4. H.S. 43 ♀	I + II	26,0	100,0	5,1	100,0	2,6	100,0
	III S	16,7	64,2	5,5	107,8	1,9	73,1
	IV	28,6	110,0	7,0	137,2	-	-
	V	34,0	130,8	7,1	139,2	1,0	38,5
5. H.F. 22 ♀	I + II	54,0	100,0	9,7	100,0	3,1	100,0
	III S	45,0	83,3	13,8	142,3	2,2	70,9
	IV	51,0	94,4	16,1	166,0	-	-
	V	48,0	88,8	7,4	76,3	1,9	61,3

P = Periode

(%) = Prozent des Ausgangswertes

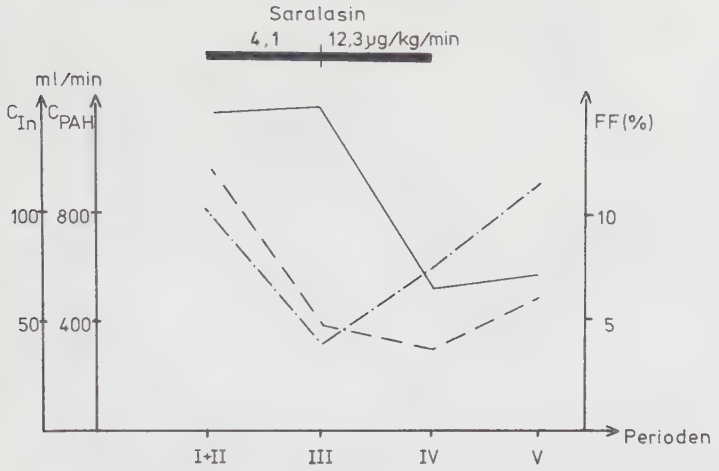


Abb. 2: Inulin-, PAH-Clearance und Filtrationsfraktion vor, während und nach Saralasin bei einer nierengesunden Patientin (L.H., 16 J.)

———— = Filtrationsfraktion (FF)

- - - - - = Inulin-Clearance (C_{In})

-.-.-.-.- = PAH-Clearance (C_{PAH})

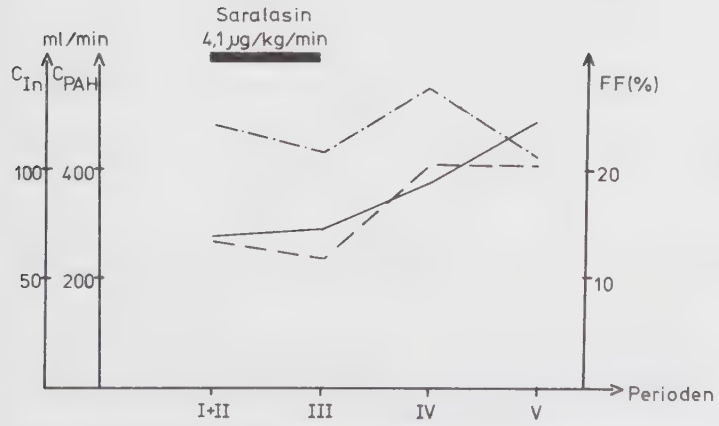


Abb. 3: Inulin-, PAH-Clearance und Filtrationsfraktion vor, während und nach Saralasin bei einer nierengesunden Patientin (H.G., 33 J.)

———— = Filtrationsfraktion (FF)

- - - - - = Inulin-Clearance (C_{In})

-.-.-.-.- = PAH-Clearance (C_{PAH})

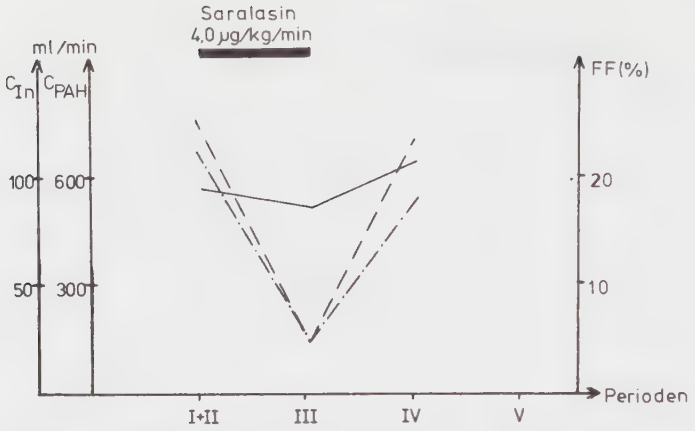


Abb. 4: Inulin-, PAH-Clearance und Filtrationsfraktion vor, während und nach Saralasin bei einer nierengesunden Patientin (M.S., 19 J.)

———— = Filtrationsfraktion (FF)

- - - - - = Inulin-Clearance (C_{In})

-.-.-.-.- = PAH-Clearance (C_{PAH})

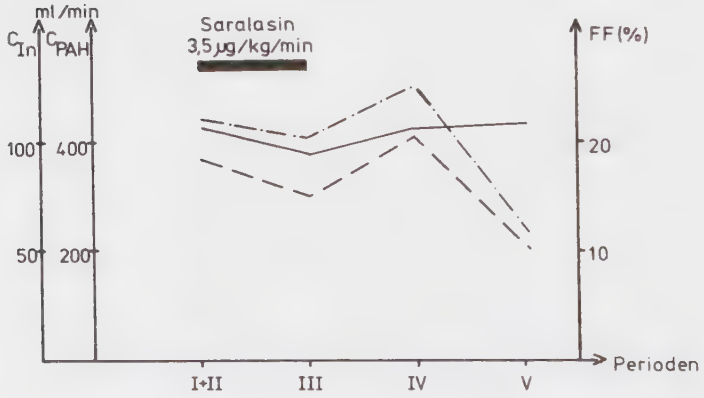


Abb. 5: Inulin-, PAH-Clearance und Filtrationsfraktion vor, während und nach Saralasin bei einer nierengesunden Patientin (H.S., 43 J.)

———— = Filtrationsfraktion (FF)

- - - - - = Inulin-Clearance (C_{In})

-.-.-.-.- = PAH-Clearance (C_{PAH})

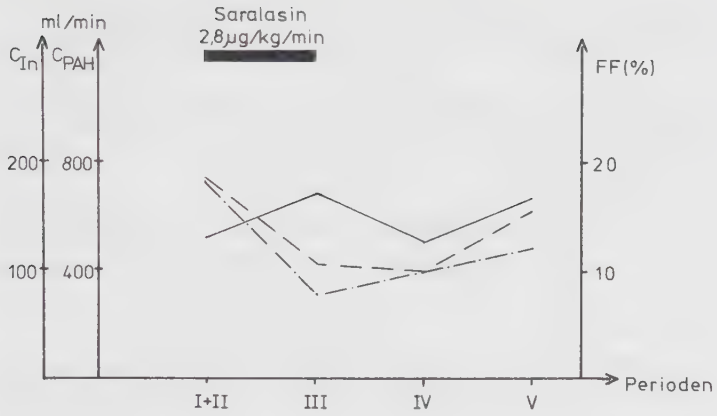


Abb. 6: Inulin-, PAH-Clearance und Filtrationsfraktion vor, während und nach Saralasin bei einer nierengesunden Patientin (H.F., 22 J.)

———— = Filtrationsfraktion (FF)

- - - - - = Inulin-Clearance (C_{In})

-.-.-.-.- = PAH-Clearance (C_{PAH})

II. Ergebnisse bei Patienten mit Nierenarterienstenose, Bartter-Syndrom, Leberzirrhose und Anorexia nervosa

1. Blutdruck und Herzfrequenz unter Saralasin (Tab. 6 u. 7 und Abb. 7-10)

a) Bartter-Syndrom

Diese Patientin, deren Blutdruck initial 116/80 mm Hg betrug, reagierte auf Saralasin mit einem durchschnittlichen Blutdruckabfall von 10,6/10,7 mm Hg, wobei unter Saralasin der systolische Blutdruck 90,9 % und der diastolische 86,6 % des Ausgangswertes erreichte. Der maximale Blutdruckabfall betrug 15/15 mm Hg. Die Herzfrequenz nahm dabei um 8,8 Schläge pro Minute (= 11 %) zu.

b) Leberzirrhose

Bei dem Patienten mit Leberzirrhose fiel der Blutdruck von anfangs 141,6/75 mm Hg auf 129,3/62,5 mm Hg ab, was einer prozentualen Abnahme von 8,7 % systolisch bzw. 16,7 % diastolisch entspricht. Hier war also der diastolische Blutdruckabfall besonders stark ausgeprägt. Der maximale Blutdruckabfall betrug 25/20 mm Hg. Die Herzfrequenz stieg dabei nur um 2,4 Schläge von 64 auf 66,4 an.

c) Anorexia nervosa

Der Blutdruck stieg während Saralasin-Zufuhr von 115,8/75 mm Hg auf 120/77,1 mm Hg an, wobei die Herzfrequenz annähernd gleich blieb (52 bzw. 51,2).

d) Nierenarterienstenose

Die hypertonen Blutdruckwerte von anfangs 185,8/120 mm Hg des Patienten H.E. fielen unter Saralasin auf durchschnittlich 160/103,3 mm Hg ab. Mit einer prozentualen

Abnahme von 13,9 % waren systolischer und diastolischer Blutdruckabfall gleich stark ausgeprägt. Der maximale Blutdruckabfall betrug 50/30 mm Hg. Die Herzfrequenz stieg von 80,7 auf 82,9 an.
Die Patientin H.B., deren Ausgangswerte mit 166/99 mm Hg ebenfalls hyperton waren, reagierte auf Saralasin mit einem leichten Blutdruckabfall von 6/4,7 mm Hg, entsprechend 3,6/5,8 %. Der maximale Blutdruckabfall betrug 20/10 mm Hg. Die Herzfrequenz stieg dabei um 2,5 Schläge von 55,2 auf 57,7 an.

2. Nierenfunktion und Plasma-Renin-Aktivität unter Saralasin (Tab. 8-10 und Abb. 11-12)

2.1. Clearancewerte

a) Bartter-Syndrom:

Bei dieser Patientin sank die Inulin-Clearance unter Saralasin um 19,1 % unter den Ausgangswert von 140,9 ml/min bei gleichzeitigem Anstieg der PAH-Clearance um 22,2 %, wobei die Filtrationsfraktion um ein Drittel (33,5 %) abnahm. Die Inulin-Clearance nahm nach Absetzen von Saralasin um weitere 12,6 % ab, begleitet von einem Absinken der PAH-Clearance um 11,7 % gegenüber der Saralasin-Periode. Dieser Wert lag jedoch noch um 10,5 % über dem Ausgangswert. Die Filtrationsfraktion zeigte keine wesentlichen Änderungen mehr. Die verhältnismäßig hohe Urinausscheidung von knapp 9 ml/min nahm unter Saralasin noch um 11,7 % zu und fiel danach kontinuierlich ab.

b) Leberzirrhose:

Die bei diesem Patienten stark eingeschränkte Clearance ließ unter Saralasin nur minimale Veränderungen erkennen: Einen Anstieg der Inulin-Clearance um 2,3 % bei Abfall der PAH-Clearance um 1,3 %. Beide Größen nahmen nach Beendigung der Saralasin-Infusion ab auf 88,5 bzw. 83,6 %

der Ausgangswerte, stiegen danach jedoch über den Ausgangswert an. Die Filtrationsfraktion stieg sowohl unter Saralasin als auch in der folgenden Periode leicht an und fiel in der letzten Periode wieder ab, wobei alle Werte nahe dem Ausgangswert von 12,5 % lagen. Die ebenfalls stark eingeschränkte Urinausscheidung von knapp 1,5 ml/min sank während Saralasin und in der folgenden Periode auf 71,4 bzw. 40,8 % des Ausgangswertes und erreichte in der letzten Periode 83,7 % des ersten Wertes.

c) Anorexia nervosa:

Die bei dieser Patientin initial bereits eingeschränkte Inulin-Clearance von 48,4 ml/min nahm unter Saralasin um 44 % ab, stieg unmittelbar danach aber wieder knapp über den Ausgangswert an. Da die Bestimmung der PAH-Clearance mißlang, kann darüber sowie über die Filtrationsfraktion keine Aussage getroffen werden. Die Urinausscheidung nahm unter Saralasin um knapp zwei Drittel auf 37 % ab, stieg in der vierten Periode vorübergehend auf 81,9 % des Ausgangswertes an und sank danach wieder ab.

2.2. Elektrolytexkretion

a) Bartter-Syndrom:

Die im Vergleich mit den nierengesunden Patientinnen erhöhte Natrium-Exkretion von 312 µmol/min sank unter Saralasin auf 91,6 %, in der vierten Periode auf 52,2 % ab und stieg in der fünften Periode wieder auf 72,7 % des Ausgangswertes an. Die Kalium-Exkretion fiel unter Saralasin prozentual stärker ab als die Natrium-Exkretion (auf 85,8 %), sank weiterhin in der vierten Periode und nahm danach wieder leicht zu.

b) Leberzirrhose:

Natrium- und Kalium-Exkretion nahmen unter Saralasin um 5,4 bzw. 6,5 % ab, sanken während der vierten Periode auf 39,6 bzw. 45,2 % des Ausgangswertes ab und nahmen in der letzten Periode wieder zu, die Kalium-Exkretion stieg dabei um 12,9 % über den Ausgangswert an.

c) Anorexia nervosa:

Natrium- und Kalium-Exkretion fielen unter Saralasin auf 78 bzw. 84,6 % ab, sanken in der vierten Periode weiterhin auf 55,9 bzw. 76,2 % und stiegen in der letzten Periode auf 86,5 bzw. 83,2 % an.

2.3. Plasma-Renin-Aktivität

a) Bartter-Syndrom:

Die PRA war mit 54 ng AI/ml/h bereits anfänglich stark erhöht. Die Bestimmung aus der am Ende des Versuches abgenommenen zweiten Probe ergab eine gegenüber dem Ausgangswert um 72,6 % erhöhte PRA von 93,8 ng AI/ml/h.

b) Leberzirrhose:

Hier wie auch im folgenden Fall wurde direkt vor der Saralasin-Infusion zusätzlich die PRA bestimmt, so daß ihr Verlauf besser beurteilt werden kann. Die mit 48 ng AI/ml/h ebenfalls stark erhöhte PRA sank bis zum Ende der zweiten Periode um knapp 30 %, erreichte am Ende des Versuches aber mit 47 ng AI/ml/h nahezu wieder den Ausgangswert.

c) Anorexia nervosa:

Die im Normbereich liegende PRA von 4,4 ng AI/ml/h fiel während der ersten und zweiten Periode auf die

Hälfte ab und änderte sich nach Saralasin nicht mehr.

d) Nierenarterienstenose:

Die bei dem Patienten H.E. initial erhöhte PRA von 27 ng AI/ml/h lag am Ende des Versuches mit 49,5 ng AI/ml/h noch um 83,3 % über dem ersten Wert, während die PRA der Patientin H.B. von anfangs 5 auf 2,3 ng AI/ml/h abfiel.

Tab. 6: Blutdruck vor und während Saralasin-Infusion bei fünf Patienten mit Barrter-Syndrom, Leberzirrhose, Anorexia nervosa und einseitiger Nierenarterienstenose (Mittelwerte).

Patienten	RR (mm Hg) vor S	während	RR (%)
1. A.S. 33 ♀ Bartter-Syndrom	116,2/80,0	105,6/69,3	90,9/ 86,6
2. E.G. 63 ♂ Leberzirrhose	141,6/75,0	129,3/62,5	91,3/ 83,3
3. A.F. 16 ♀ Anorexia nerv.	115,8/75,0	120,0/77,1	103,6/102,8
4. H.E. 45 ♂ Nierenart.st.	185,8/120,0	160,0/103,3	86,1/ 86,1
5. H.B. 51 ♀ Nierenart.st.	166,0/ 99,0	160,0/ 94,3	96,4/ 94,2

RR (%) = Veränderung des Blutdrucks unter Saralasin in Prozent des Ausgangswertes

Tab. 7: Herzfrequenz vor und während Saralasin-Infusion bei fünf Patienten mit Bartter-Syndrom, Leberzirrhose, Anorexia nervosa und einseitiger Nierenarterienstenose (Mittelwerte).

Patienten	HF (x/min) vor	S währ.	HF (%)
1. A.S. 33 ♀ Bartter-Syndr.	80	88,8	111,0
2. E.G. 63 ♂ Leberzirrhose	64	66,4	103,8
3. A.F. 16 ♀ Anorexia nerv.	52	51,2	98,5
4. H.E. 45 ♂ Nierenart.st.	55,2	57,7	104,5
5. H.B. 51 ♀ Nierenart.st.	80,7	82,9	102,7

HF (%) = Veränderung der Herzfrequenz unter Saralasin in Prozent des Ausgangswertes

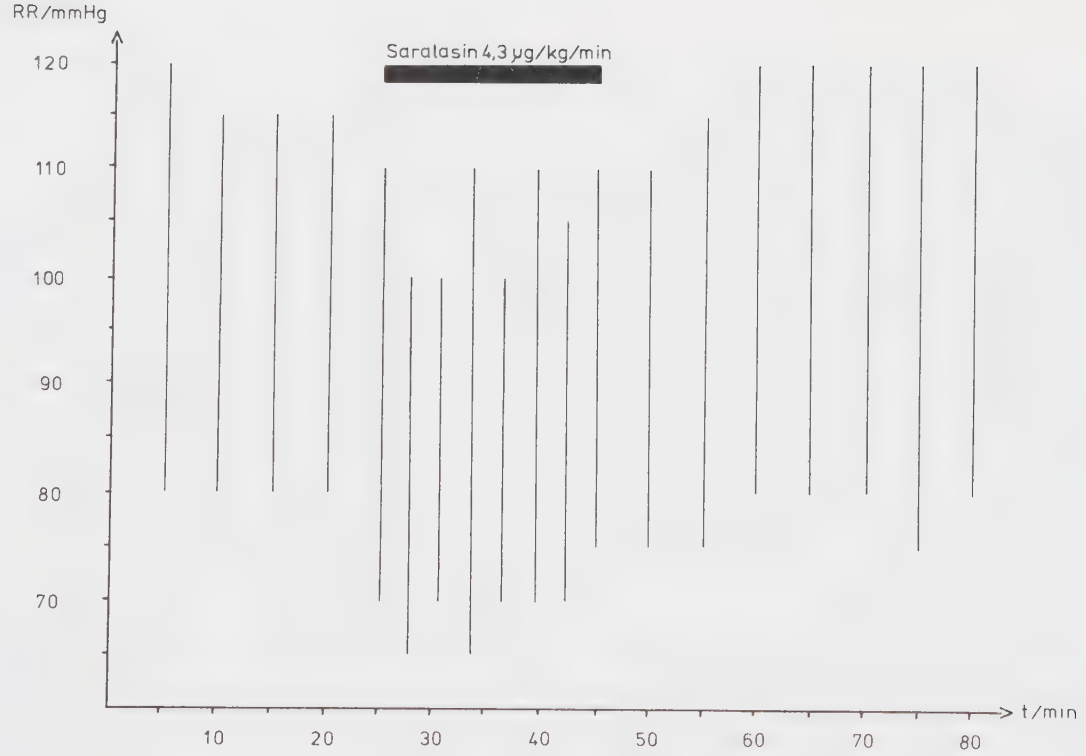


Abb. 7: Blutdruck vor, während und nach Saralasin bei Bartter-Syndrom (A.S., 33, ♀)

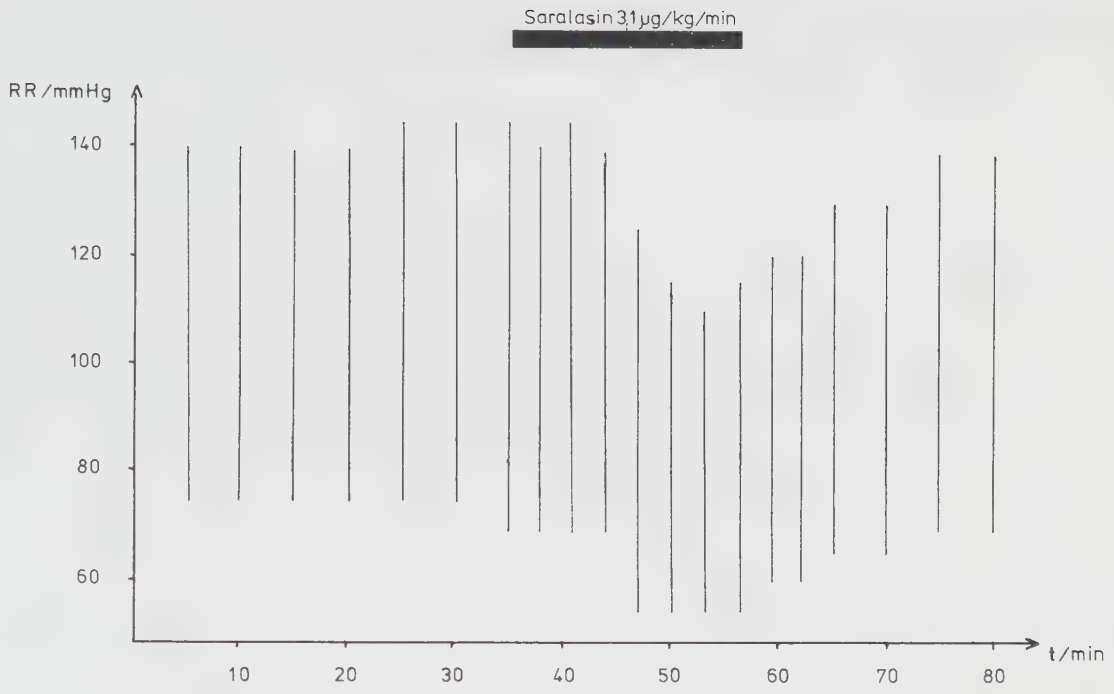


Abb. 8: Blutdruck vor, während und nach Saralasin bei Leberzirrhose (E.G., 63, ♂)

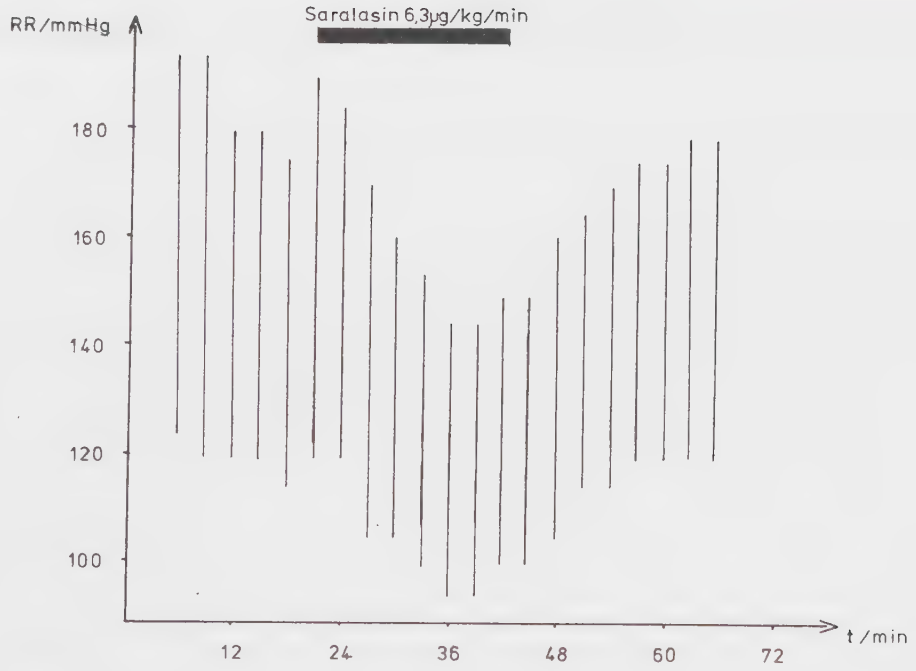


Abb. 9: Blutdruck vor, während und nach Saralasin bei einseitiger Nierenarterienstenose (H.E., 45, ♂)

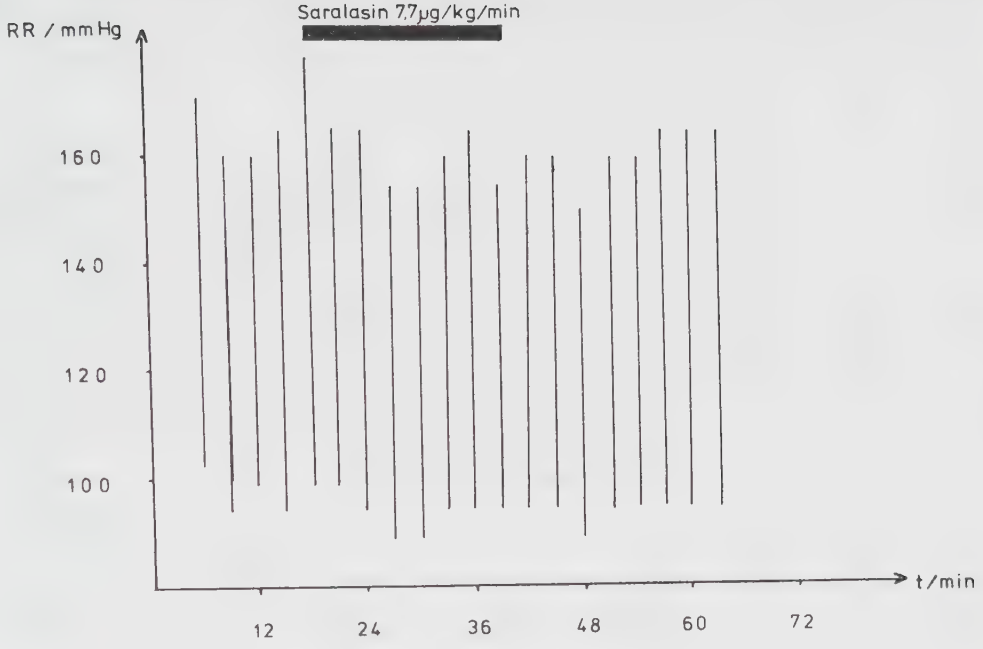


Abb. 10: Blutdruck vor, während und nach Saralasin bei einseitiger Nierenarterienstenose (H.B., 51, ♀)

Tab. 8: Inulin- und PAH-Clearance, Filtrationsfraktion und Urinvolumen vor, während und nach Saralasin-Infusion bei drei Patienten mit Bartter-Syndrom, Leberzirrhose und Anorexia nervosa

Patienten	P	C_{In} ($\frac{ml}{min}$)	C_{In} (%)	C_{PAH} ($\frac{ml}{min}$)	C_{PAH} (%)	FF	FF (%)	V_U ($\frac{ml}{min}$)	V_U (%)
1. A.S. 33 ♀	I + II	140,9	100,0	982	100,0	14,3	100,0	8,95	100,0
Bartter-	III S	114,0	80,9	1200	122,2	9,5	66,5	10,00	111,7
Syndrom	IV	96,2	68,3	1085	110,5	8,9	62,2	7,80	87,1
	V	100,0	71,0	954	97,1	10,5	73,4	7,18	80,2
2. E.G. 63 ♂	I + II	31,4	100,0	250	100,0	12,5	100,0	1,47	100,0
Leber-	III S	32,0	102,3	247	98,7	13,0	104,0	1,05	71,4
zirrhose	IV	27,8	88,5	209	83,6	13,3	106,4	0,60	40,8
	V	49,4	157,3	433	173,2	11,4	91,2	1,23	83,7
3. A.F. 16 ♀	I + II	48,4	100,0	-	-	-	-	5,86	100,0
Anorexia	III S	27,1	56,0	Messung mißglückt				2,17	37,0
nervosa	IV	51,6	106,6	-	-	-	-	4,80	81,9
	V	40,2	83,1	-	-	-	-	3,53	60,2

P = Periode
C_{In} = Inulin-Clearance
C_{PAH} = PAH-Clearance
FF = Filtrationsfraktion
V_U = Urinvolumen
(%) = Prozent des Ausgangswertes

Tab. 9: Natrium- und Kaliumexkretion und Plasma-Renin-Aktivität vor, während und nach Saralasin-Infusion bei drei Patienten mit Bartter-Syndrom, Leberzirrhose und Anorexia nervosa

Patienten	P	Na-Ex (µmol/min)	Na-Ex (%)	K-Ex (µmol/min)	K-Ex (%)	PRA (ngAI/ml/h)	PRA (%)
1. A.S. 33 ♀	I + II	312	100,0	127	100,0	54,0	100,0
Bartter-	III S	286	91,6	109	85,5	-	-
Syndrom	IV	163	52,2	85	67,0	-	-
	V	227	72,7	99	78,0	93,8	172,6
2. E.G. 63 ♂	I + II	149	100,0	31	100,0	48,0	100,0
Leber-	III S	141	94,6	29	93,5	34,0	70,8
zirrhose	IV	59	39,6	14	45,2	-	-
	V	99	66,4	35	112,9	47,0	97,9
3. A.F. 16 ♀	I + II	59	100,0	14,3	100,0	4,4	100,0
Anorexia	III S	46	78,0	12,1	84,6	2,2	50,0
nervosa	IV	33	55,9	10,9	76,2	-	-
	V	51	86,5	11,9	83,2	2,2	50,0

P = Periode
(%) = Prozent des Ausgangswertes

Tab. 10: Plasma-Renin-Aktivität vor und nach Saralasin-Infusion bei zwei Patienten mit Nierenarterienstenose.

Patienten			PRA (ng AI/ml/h) vor	S	nach	PRA (%)
1. H.E.	45	♂	27,0		49,5	183,3
2. H.B.	51	♀	5,0		2,3	46,0

PRA (%) = PRA nach Saralasin in Prozent des Ausgangswertes

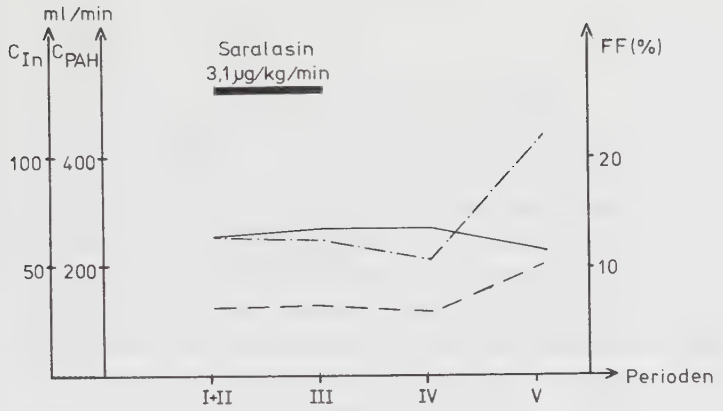


Abb. 11: Inulin-, PAH-Clearance und Filtrationsfraktion vor, während und nach Saralasin bei Leberzirrhose (E.G., 63, ♂)

———— = Filtrationsfraktion (FF)

- - - - - = Inulin-Clearance (C_{In})

-.-.-.-.- = PAH-Clearance (C_{PAH})

Abb. 12: Inulin-, PAH-Clearance und Filtrationsfraktion vor, während und nach Saralasin bei Bartter-Syndrom (A.S., 33, ♀)

———— = Filtrationsfraktion (FF)

- - - - - - = Inulin-Clearance (C_{In})

-.-.-.-.-.- = PAH-Clearance (C_{PAH})

D DISKUSSION

Vor einer genaueren Untersuchung der Wirkung von Saralasin bei den verschiedenen Patienten erscheint es sinnvoll, die physiologischen Angriffspunkte und Wirkungen des Angiotensin II (A II) zu erörtern.
A II übt einen direkten pressorischen Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur aus, vorwiegend auf Arteriolen (33, 41). Zusätzlich erhöht es die Sympathikusaktivität in ZNS, Ganglien und postganglionären Nerven, indem es die durch Nervenerregung ausgelöste Transmitter-Freisetzung fördert (31, 41). Außerdem bewirkt A II durch direkten Kontakt mit Rezeptoren im Nebennierenmark die Entleerung von Katecholaminspeichern (31, 41).
A II induziert in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde die Aldosteron-Bildung und -Freisetzung (33, 39).
In der Niere verursacht A II durch Arteriolenkonstriktion ein Absinken von Inulin- und PAH-Clearance, wobei letztere stärker abfällt, was eine Erhöhung der Filtrationsfraktion zur Folge hat (5, 6). Ob die stärkere pressorische Wirkung am Vas afferens oder am Vas efferens erfolgt, ist weiterhin umstritten. BOCK und KRECKE (5) halten die Widerstandserhöhung am Vas afferens für wesentlich stärker, wobei sie sich auf die von GOMEZ erhaltenen Teilwiderstände des renalen Gefäßbettes unter A II-Infusion beziehen. Dagegen wird von HEALY und Mitarbeitern (21), von GAGNON und Mitarbeitern (16) und der Arbeitsgruppe um KAHN (23) das Vas efferens für den Ort der stärkeren Widerstandszunahme gehalten, wodurch auch die Erhöhung der Filtrationsfraktion unter A II am besten erklärt werden kann (21).
Das Urinvolumen sinkt unter der Wirkung von A II ab (5, 6). Daneben scheint A II auch eine direkte Wirkung auf den tubulären Elektrolyttransport zu haben: Unter physiologischen Bedingungen hat A II eine Steigerung der tubulären Natrium- (37, 41) und Kalium-Rückresorp-

tion (6) zur Folge, während es in hohen Dosen genau den gegenteiligen Effekt, nämlich Steigerung der Natrium- und Kalium-Exkretion, zu haben scheint (21). Diese paradoxe Wirkung von A II in hohen Dosen wird an späterer Stelle noch erörtert.
Außer den genannten Wirkungen beeinflußt A II auch die Reninbildung in den juxtaglomerulären Zellen: Diese wird im Sinne einer Bedarfsanpassung über einen direkten negativen Rückkopplungsmechanismus gehemmt (4, 10, 24, 35).
Im folgenden soll auf die Wirkung von Saralasin auf Blutdruck, Plasma-Renin-Aktivität und Nierenfunktion eingegangen und die von uns erhaltenen Ergebnisse mit denen in bisher erschienenen Arbeiten verglichen werden.

Wirkung von Saralasin auf den Blutdruck

Bei Betrachtung der an unseren nierengesunden, normotonen Patientinnen gewonnenen Ergebnisse fällt auf, daß bis auf eine Patientin, bei der der Blutdruck gleich blieb, alle anderen auf Saralasin mit einem geringfügigen Blutdruckanstieg reagierten. Alle Patientinnen wiesen eine normale Plasma-Renin-Aktivität (PRA) auf. (Da andere Ursachen für die mit 10,8 bzw. 11,3 ng AI/ml/h bei zwei Patientinnen leicht erhöhte PRA nicht bekannt waren, wurden die von diesen Patientinnen eingenommenen Ovulationshemmer als Grund für die erhöhten PRA-Werte angesehen, eine Reaktion, die unter der Einnahme von Kontrazeptiva in nahezu allen Fällen auftritt (3, 27, 38, 42, 43) und keine pathophysiologische Bedeutung hat). Der bei unseren Patientinnen erfolgte Blutdruckanstieg unter einer als Angiotensin II-Antagonist bezeichneten Substanz läßt Zweifel aufkommen, ob Saralasin ausschließlich als A II-Antagonist zu wirken vermag. Die vom Aufbau des Saralasins abgeleitete Bezeichnung "A II-Analogon" ist dagegen in bezug auf die Wirkung weniger vorgreifend.

Tatsächlich ist verschiedentlich über eine leichte agonistische, d. h. A II-vergleichbare Wirkung von Saralasin bei Anwendung an gesunden Versuchspersonen bzw. -tieren berichtet worden (1, 3, 29, 32, 42). Die von BECKERHOFF u. Mitarb. (3) beobachtete Reaktion, daß Saralasin bei gesunden Versuchspersonen unter Normalkost den Blutdruck leicht erhöht (vgl. unsere Ergebnisse), nach Salzrestriktion jedoch geringgradig erniedrigt, spricht für eine in Abhängigkeit vom Renin-Spiegel modifizierte A II-agonistische (bei niedrigen Renin-Werten) bzw. A II-antagonistische (hohe Renin-Spiegel) Wirkung von Saralasin.
Da Saralasin, genau wie A II, eine "intrinsic activity" auf die A II-Rezeptoren der chromaffinen Zellen im Nebennierenmark ausübt (11), könnte der blutdrucksteigernde Effekt entweder allein auf der dadurch bewirkten Katecholaminausschüttung beruhen oder zusätzlich durch eine Stimulierung der A II-Rezeptoren in der Arteriolenmuskulatur bedingt sein.

Vielfach wurde Saralasin zur Erkennung eines angiotensinbedingten Hochdrucks eingesetzt. BRUNNER, GAVRAS, LARAGH u. KEENAN (7, 8, 17) sowie STREETEN, PHIL, ANDERSON, FREIBERG u. DALAKOS (42, 43) berichten über solche Tests: Patienten mit Hypertonie jeglicher Genese wurde Saralasin infundiert (10 µg/kg/min). Nach ihrem Blutdruckverhalten wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Die Mehrheit der Patienten zeigte unter Saralasin entweder einen leichten Blutdruckanstieg oder gar keine Reaktion, wobei allen diesen Patienten gemeinsam eine normale PRA war. Sie wurden als "Saralasin-Nonresponder" bezeichnet. Die andere Gruppe reagierte auf Saralasin mit einem starken Blutdruckabfall, alle Patienten dieser Gruppe wiesen eine erhöhte PRA auf. Diese Patienten wurden als "Saralasin-Responder" klassifiziert und es wurde gefolgert, daß ihr Hochdruck überwiegend, wenn nicht allein renin- bzw. angiotensinbedingt

sein müßte. Diese Art der Hypertonie scheint auch besonders gut auf den beta-adrenergen Rezeptorenblocker Propanolol anzusprechen (8, 12).
Damit stimmt die Beobachtung überein, daß Propanolol bei Hypertonikern die antagonistische, d. h. blutdrucksenkende Wirkung von Saralasin entscheidend verringert, da es die Renin-Freisetzung hemmt (35).
In unserem Patientengut befanden sich zwei Patienten mit hypertonen Blutdruckwerten. Bei beiden lag eine einseitige Nierenarterienstenose vor, die nach Ausschluß anderer Mechanismen als Ursache des Hochdrucks angesehen werden kann. Beide reagierten zwar auf Saralasin mit einem Blutdruckabfall, jedoch in sehr unterschiedlicher Ausprägung: Der sehr hohe Blutdruckabfall des Patienten H.E., bei dem fast normotone Werte erreicht wurden (vgl. Abb. 9), legt die Vermutung nahe, daß das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) in diesem Falle das hauptsächliche, wenn nicht alleinige pathogenetische Prinzip der Hypertonie darstellt, so daß eine operative Beseitigung der Stenose als kausale Therapie anzustreben ist.
Demgegenüber zeigte die andere Patientin einen vergleichsweise geringen Blutdruckabfall (vgl. Abb. 10), bei dem allerdings auch Werte erreicht wurden, die in den Grenzbereich zwischen Normo- und Hypertonie einzustufen sind. Im Fall einer schon länger bestehenden Nierenarterienstenose (die Patientin klagte über seit längerer Zeit bestehende Schwindelanfälle, verbunden mit Kopfschmerz) wäre hier vorstellbar, daß das RAAS, das im Anfangsstadium einer Nierenarterienstenose den Hochdruck auslöst und unterhält (18), im Laufe der Zeit durch andere Faktoren (z.B. Gesamtkörper-Natrium) ergänzt bzw. ersetzt worden ist, wobei die PRA zur Norm zurückkehrt (9, 18). Auf weitere hypothetische Faktoren, die zusätzlich zum oder anstelle des RAAS als Hochdruck-

unterhaltende Mechanismen angenommen werden (z. B. verminderte Produktion von blutdrucksenkenden Prostaglandinen in der minderdurchbluteten Niere, verminderte Inaktivierung von hypertensinogenen Substanzen) soll hier nicht näher eingegangen werden.
Ein verhältnismäßig starker Blutdruckabfall unter Saralasin wurde bei den Patienten mit Leberzirrhose und Bartter-Syndrom festgestellt (vgl. Abb. 7 u. 8).
Zunächst soll die Reaktion des Patienten E.G., der an einer Leberzirrhose mit Aszites erkrankt war, diskutiert werden. Bei einer stark erhöhten PRA (vgl. Tab. 9) wurden unter Saralasin zumindest diastolisch hypotone Blutdruckwerte erreicht bei normotonen Ausgangswerten (vgl. Abb. 8). Diese hohe Ansprechbarkeit auf Saralasin kann folgendermaßen erklärt werden:
In bestimmten pathophysiologischen Situationen, wie z.B. Leberzirrhose mit Aszites (Hypovolämie und Hyponatriämie durch Abwandern der Natrium-Ionen in den interstitiellen, extravasalen Raum), dekompensierter Herzinsuffizienz mit vermindertem Herzminutenvolumen oder bei starken Salzverlusten (z. B. Salzverlustniere) bildet sich ein sekundärer Hyperaldosteronismus aus, der auf einer durch Hypovolämie und/oder Hyponatriämie bedingten ständigen Stimulation der Renin-Freisetzung beruht. Die hohen A II-Spiegel sind daher als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckniveaus notwendig (10, 22).
Unter der Annahme eines kompensatorischen Hyperangiotensinismus läßt sich auch die Beobachtung erklären, daß bei den genannten pathophysiologischen Konstellationen infundiertes A II bei weitem nicht den gleichen pressorischen Effekt hat wie normalerweise (10, 15, 19, 22), weil alle A II-Rezeptoren bereits durch endogenes A II abgesättigt sind (10, 15, 22). Im Zusammenhang damit wird dem transzellulären Natrium-Gradienten eine wichtige Bedeutung beigemessen: Bei hoher intrazellulärer

Na-Konzentration (niedriger A II-Spiegel) ist die Ansprechbarkeit der Gefäße auf exogenes A II erhöht (24, 25, 37), während bei Salzverlusten, die renal bedingt sein können, oder, wie im vorliegenden Fall, als Folge einer Leberzirrhose mit Aszites auftreten, eine verminderte Reagibilität auf A II gefunden wird (13, 15, 24, 40).
Es wurde von anderer Seite vermutet, daß diese reduzierte Ansprechbarkeit auf A II auf eine erhöhte Angiotensinase-Aktivität zurückzuführen sei (37), wie sie von KLAUS und Mitarbeitern (26) u.a. bei Leberzirrhose nachgewiesen werden konnte. Wahrscheinlich genügt jedoch trotz der hohen Angiotensinase-Aktivität der endogene A II-Spiegel zur Absättigung der Rezeptoren.
JOHNSON und DAVIS (22) infundierten Hunden mit einer Ligatur der Vena cava superior und einem Aszites Saralasin, was einen signifikanten Blutdruckabfall zur Folge hatte. PEART (33) berichtet ferner, daß Antagonisten des RAAS den Blutdruck bei Patienten mit einem Salzverlustsyndrom sehr effektiv zu senken vermögen.

Aus den genannten Beispielen und theoretischen Ausführungen kann abgeleitet werden, daß bei unserem Patienten die hohe A II-Aktivität zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckniveaus erforderlich war und der Blutdruck durch die A II-antagonistische Wirkung von Saralasin entscheidend gesenkt wurde. Gerade der hohe diastolische Blutdruckabfall (vgl. Tab. 6) verdeutlicht, daß die arteriolopressorische Wirkung von A II, die besonders die Höhe des diastolischen Blutdruckes mitbestimmt, antagonistisch beeinflußt wurde.
Auch die Patientin mit einem Bartter-Syndrom (hohe PRA, konstante Hypokaliämie, Diagnose histologisch gesichert) ließ unter Saralasin einen deutlichen Blutdruckabfall erkennen (vgl. Tab. 6 u. Abb. 7), wobei ebenfalls der

diastolische Druckabfall stärker ausgeprägt war. Kompensatorisch stieg die Herzfrequenz deutlich an (Tab. 7).

Zur Pathogenese des Bartter-Syndroms (Definition: Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen, hohe PRA, Hyperaldosteronismus bei Normo- bis Hypotonie, Hypokaliämie) werden hauptsächlich zwei Theorien vertreten: Diejenige von BARTTER (2), die eine primäre Resistenz der Gefäße gegenüber endogenem Angiotensin II voraussetzt, was eine ständige Stimulierung der Renin-Produktion und -Freisetzung als Kompensation für diesen Defekt hervorrufen würde. Diese Theorie beinhaltet, daß A II normalerweise an der Aufrechterhaltung des Blutdruckes beteiligt ist, was von anderen Autoren in Frage gestellt wird (3).

In der zweiten, von GOODMAN u. Mitarb. (19) und KLAUS u. Mitarb. (25, 27) vertretenen Theorie wird als primärer pathogenetischer Faktor eine funktionelle Störung der tubulären Natrium-Reabsorption angesehen, die durch verstärkten distal-tubulären Na-K-Austausch und Stimulierung der Renin- und damit Aldosteron-Sekretion neben dem primären Natriumverlust sekundär eine ausgeprägte Hypokaliämie zur Folge hat.
Da eine Resistenz gegenüber dem Pressor-Effekt von A II auch beim Bartter-Syndrom beobachtet und als Stützung der Hypothese einer primären Angiotensin-Resistenz der Gefäße gewertet wurde (2), ist der Versuch unternommen worden, durch Zufuhr von Albumin- bzw. Dextranlösungen und Kochsalz die Reninsekretion zu normalisieren und damit die auf Absättigung der A II-Rezeptoren beruhende Minderansprechbarkeit der Gefäße gegenüber exogenem A II aufzuheben, was vielfach auch gelang (19, 25, 44), allerdings nicht in dem von MODLINGER (30) beschriebenen Fall. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß das RAAS beim Bartter-Syndrom intakt ist, die Rückkopplung also

bei im ganzen erhöhten Werten normal verläuft.
Welcher Mechanismus auch den primären Defekt bei diesem Syndrom darstellen mag, so handelt es sich doch in jedem Fall um einen zur Aufrechterhaltung des normalen Blutdruckniveaus erforderlichen Hyperangiotensinismus, dessen Wirkung auf den Blutdruck bei dieser Patientin genau wie bei dem Patienten mit Leberzirrhose durch Saralasin antagonistisch beeinflußt wurde.
Bei unserem Fall von Anorexia nervosa hätte angesichts der bei diesem Krankheitsbild bestehenden Hypovolämie und Hyponatriämie (Laxantien- und Diuretikaabusus) eine erhöhte PRA erwartet werden können (25, 40), besonders unter Berücksichtigung der bei unserer Patientin stark eingeschränkten Inulin-Clearance (Tab. 8). Die PRA lag jedoch im Normbereich (Tab. 9). Saralasin führte dann in diesem Fall auch nicht zu einer Blutdurcksenkung, sondern hatte eine leichte Blutdruckerhöhung im Sinne einer A II-agonistischen Wirkung zur Folge, wie es auch bei den fünf nierengesunden Patientinnen mit normaler PRA der Fall gewesen war. Wieder wird die schon angedeutete Abhängigkeit der Wirkung von Saralasin (A II-Agonismus oder -Antagonismus) von der Höhe der Plasma-Renin-Aktivität und damit des A II-Spiegels im Plasma deutlich.

Wirkung von Saralasin auf die PRA

Wie schon eingangs dargestellt wurde, hemmt A II über einen direkten negativen Rückkopplungsmechanismus die Renin-Produktion in den juxtaglomerulären Zellen (4, 10, 24, 35). Als Angiotensin-Antagonist müßte Saralasin daher eine Erhöhung der PRA bewirken. Eine derartige Reaktion konnte von uns aber nur in den Fällen von Bartter-Syndrom, Leberzirrhose und in einem Fall von Nierenarterienstenose festgestellt werden (Tab. 9 u. 10), also

genau bei den drei Patienten, die schon vor dem Versuch eine stark erhöhte PRA hatten und mit einem deutlichen Blutdruckabfall auf Saralasin reagierten. Dabei kommt anhand der PRA-Änderung des Patienten mit Leberzirrhose (Tab. 9) klar zum Ausdruck, daß die Renin-Aktivität unter der mit der Clearance-Bestimmung verbundenen Natrium-Belastung durch Jonosteril-Infusion erwartungsgemäß abfällt, nach Saralasin trotz weiterer Natrium-Belastung aber deutlich angestiegen war. Ohne Natrium-Belastung konnte bei dem Patienten mit Nierenarterienstenose sogar ein Anstieg der PRA um fast 100 % beobachtet werden (Tab. 10). Dabei muß offen bleiben, ob es sich um einen direkten Angriff von Saralasin am Angiotensin-Rezeptor oder um einen durch den Blutdruckabfall gegenregulatorischen PRA-Anstieg gehandelt hat. Dagegen fiel die PRA bei den nierengesunden Patientinnen ab, ebenso bei den beiden Patientinnen mit Anorexia nervosa und Nierenarterienstenose. Allen gemeinsam war eine normale PRA (unter Berücksichtigung der Einnahme von Ovulationshemmern). Da mit Ausnahme der Patientin mit Nierenarterienstenose bei allen Patientinnen eine Nierenfunktionsdiagnostik durchgeführt wurde, könnte das Absinken der PRA allein mit der Natrium-Belastung erklärt werden (Tab. 5 u. 9).

BRUNNER, GAVRAS, LARAGH und KEENAN (7, 17) berichten über Versuche an Patienten mit Hypertonie jeglichen Ursprungs, bei denen ohne Ausnahme die PRA nach Saralasin-Zufuhr anstieg, allerdings in wesentlich geringerem Maße bei denjenigen Patienten, die eine normale PRA hatten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch PETTINGER u. MITCHELL (35), bei deren hypertonen Patienten der PRA-Anstieg unabhängig von der Blutdruckreaktion war, d. h. auch Patienten, deren Blutdruckabfall gering war, wiesen einen hohen PRA-Anstieg auf, womit zumindest ausge-

schlossen werden kann, daß der PRA-Anstieg allein über einen starken Blutdruckabfall zustande kommen könnte. Von JOHNSON und DAVIS (22) wird über Versuche mit Saralasin an Hunden berichtet: Einer Gruppe von Hunden mit durch Vena-cava-Ligatur erzeugtem Aszites und einer Kontrollgruppe von gesunden Hunden wurde Saralasin infundiert und die PRA beobachtet. In der ersten Gruppe stieg bei allen Versuchstieren die PRA an, in der zweiten Gruppe konnte jedoch überhaupt keine Änderung festgestellt werden.
Aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß Saralasin mit Sicherheit zu einem gegenregulatorischen PRA-Anstieg führt bei Patienten, deren PRA auch vorher schon erhöht war und die auf Saralasin mit einem starken Blutdruckabfall reagierten. Dagegen kann über die Wirkung von Saralasin bei Patienten mit vorher normaler PRA keine sichere Aussage getroffen werden.

Wirkung von Saralasin auf die Nierenfunktion

Anhand der an unseren nierengesunden Patientinnen gewonnenen Ergebnisse ist eine A II-agonistische Saralasin-Wirkung in bezug auf die Parameter der Nierenfunktion erkennbar: Saralasin führte bei allen Patientinnen zu einer deutlichen Verminderung der Inulin- und PAH-Clearance sowie des Urinvolumens, wofür die in diesen Fällen A II-ähnliche Wirkung Saralasins, nämlich der vasopressorische Effekt, als Ursache anzunehmen ist. Entsprechend der Halbwertszeit des Saralasins von ca. 5 Minuten (34) war ein Rückgang zu normalen Clearance-Werten bereits in der nachfolgenden Periode erkennbar. Da die Filtrationsfraktion starken Schwankungen unterworfen war und auch unter Saralasin keine einheitlichen Veränderungen erkennen ließ, kann eine unterschiedliche vasopressorische Aktivität auf Vas afferens und Vas efferens nicht sicher aus den Ergebnissen abgeleitet werden.

Bei unseren nierengesunden Patientinnen nahm unter Saralasin die Kalium-Exkretion eindeutig zu, während die Natrium-Exkretion in Relation zur Einschränkung der Inulin-Clearance nur bei einer Patientin erniedrigt, bei allen anderen ebenfalls erhöht war. Wenn man davon ausgeht, daß A II bei gesunden Versuchspersonen die Na- und K-Rückresorption erhöht, also deren Exkretion vermindert (6), so wäre in der Reaktion unserer Patientinnen eine A II-antagonistische Wirkung von Saralasin zu sehen. Legt man jedoch die Ergebnisse von HEALY u. Mitarb. (21) zugrunde, nach denen die Exkretion beider Elektrolyte bei normalen Hunden unter hohen A II-Dosen (0,1 µg/kg/min) initial ab-, dann aber stark zunimmt, und zieht man die unseren Patientinnen verabreichte Dosis Saralasin von durchschnittlich 4,5 µg/kg/min in Betracht (Tab. 1), so wäre auch für die Elektrolytexkretion in unseren Fällen eher eine A II-ähnliche Saralasin-Wirkung anzunehmen. Damit kann auch die höhere K-Exkretion erklärt werden, die bei einer A II-agonistischen Wirkung von Saralasin auf dem Wege einer zusätzlichen Aldosteronausschüttung zustande käme. Eine analoge Steigerung der Exkretion beider Elektrolyte, wie sie von HEALY unter A II beobachtet wurde, läßt sich auch bei unserer Patientin L.H. unter steigender Saralasin-Dosis erkennen (Tab. 1 u. 5): Trotz weiteren Absinkens der Inulin-Clearance in der zweiten Saralasin-Periode steigt die Elektrolyt-Exkretion beträchtlich an.

Zieht man alle Ergebnisse an unseren nierengesunden Patientinnen in Betracht, so wird deutlich, daß die Veränderungen der Parameter der Nierenfunktion unter Saralasin große Ähnlichkeit mit denen aufweisen, die bei Infusion von synthetischem Angiotensin II (Hypertensin) beobachtet werden (vgl. die Ergebnisse von BOCK und KRECKE (5), BROWN und PEART (6) sowie HEALY u. Mitarb. (21)).

Trotz erheblich eingeschränkter Nierenfunktion reagierte auch die Patientin mit Anorexia nervosa (Tab. 8 u. 9) auf Saralasin genau wie die Patientinnen der nierengesunden Gruppe (eine Abnahme der PAH-Clearance während der Saralasin-Periode ist angesichts des Verlaufs der Inulin-Clearance und unter Berücksichtigung der übrigen Meßwerte sehr wahrscheinlich).
Unsere Patientin mit einem Bartter-Syndrom zeigte unter Saralasin eine deutliche Steigerung des Urinvolumens und der PAH-Clearance, dagegen sank die Inulin-Clearance ab, wodurch die Filtrationsfraktion sich um ein Drittel verminderte. Im Bereich der Elektrolytexkretion fällt auf, daß im Gegensatz zu den nierengesunden Patientinnen die K-Exkretion unter Saralasin geringere Werte aufweist als die Na-Exkretion, wofür eventuell die durch eine A II-antagonistische Saralasin-Wirkung verminderte Aldosteron-Ausschüttung die Ursache sein könnte. Eine Interpretation fällt angesichts der unterschiedlichen Reaktionen der Inulin- und PAH-Clearance und des Urinvolumens schwer, zumal bei einem so hohen A II-Spiegel auch an eine paradoxe Wirkung von A II gedacht werden muß. Eine solche paradoxe Wirkung kann auch bei gesunden Versuchspersonen bzw. -tieren nach Zufuhr größerer A II-Dosen auftreten (5, 6, 20, 21), wird aber besonders häufig beobachtet bei Patienten mit Hypertonie, Leberzirrhose und anderen Fällen von sekundärem Hyperaldosteronismus (6, 21, 40). Dabei tritt bei nur geringem Absinken oder sogar Anstieg der Inulin- und PAH-Clearance nach A II eine Diurese und Natriurese auf. Unter diesem Aspekt müßte Sarlasin in diesem Fall als A II-Agonist gesehen werden. Zu dieser Annahme führt auch ein Vergleich mit dem von MODLINGER (30) beschriebenen Fall eines 35-jährigen Mannes mit Bartter-Syndrom, bei dem die Veränderungen von Inulin-Clearance, Urinvolumen und Elektrolytexkretion unter der Zufuhr von A II genau den an

unserer Patientin zu beobachtenden Reaktionen auf eine Saralasin-Infusion entsprechen. Andererseits kommt an den von FREEMAN und DAVIS (15) beschriebenen Versuchen an Hunden mit hoher PRA (sekundär durch Venacava-Ligatur und Aszites bzw. durch natriumarme Diät) eine deutliche A II-antagonistische Wirkung von Saralasin zum Ausdruck. In Anbetracht des bei unserer Patientin erfolgten Blutdruckabfalles und Anstiegs der PRA unter Saralasin liegt auch in bezug auf die Nierenfunktion eine A II-antagonistische Wirkung von Saralasin nahe.
Die geringsten Veränderungen nach Saralasin finden sich bei unserem Patienten mit Leberzirrhose (Tab. 8 u. 9, Abb. 11). In diesem Fall muß berücksichtigt werden, daß die ohnehin stark eingeschränkte Nierendurchblutung durch den hohen Blutdruckabfall von maximal 35/20 mm Hg weiterhin abgenommen haben könnte, so daß das Gleichbleiben beider Clearance-Werte schon als Ausdruck einer A II-antagonistischen Saralasin-Wirkung aufzufassen wäre. Andererseits kann die verminderte Elektrolyt-Exkretion nur unter der Annahme einer paradoxen Wirkung von A II mit einer A II-antagonistischen Wirkung von Saralasin erklärt werden.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß Saralasin sowohl A II-antagonistische als auch A II-agonistische Wirkungen haben kann. MIMRAN, HINRICHS und HOLLENBERG (29) haben sich besonders mit diesem Thema beschäftigt. Aufgrund ihrer Untersuchungen an verschiedenen glatten Muskelpräparaten von Ratten und Kaninchen folgerten sie, daß es verschiedene Arten von A II-Rezeptoren geben muß: Solche, mit denen sich Saralasin verbindet, ohne eine "intrinsic activity" auszuüben, also lediglich das endogen vorhandene A II kompetitiv vom Rezeptor verdrängt, und andere, auf die es nach Verbindung auch eine spezifische Aktivität ausübt und damit einen dem Angiotensin II

vergleichbaren, wenn auch in gleicher Dosis wesentlich geringeren Effekt hat wie der eigentliche Agonist (nach MIMRAN et al. sogenannter partieller Agonist).

Es stellt sich also die Frage, von welchen Kriterien eine A II-antagonistische bzw. A II-agonistische Saralasin-Wirkung abhängt. MIMRAN und Mitarbeiter halten die primäre Empfindlichkeit von Organsystemen gegenüber A II für ausschlaggebend: Nach ihren Versuchen hatte Saralasin neben einer A II-antagonistischen immer dann auch eine A II-agonistische Wirkung, wenn es sich um Organe handelte, die A II gegenüber bedeutend empfindlicher waren (Magen und Colon der Ratte, Nierengefäßbett des Kaninchens). Im übrigen verweisen sie auf einen Versuch von NEEDLEMAN, der für einen anderen A II-Antagonisten, das 4-Phe-8-Tyr-Angiotensin II, eine Abhängigkeit der A II-agonistischen bzw. A II-antagonistischen Saralasin-Wirkung vom pH herausfand, wobei als endgültiges Kriterium die für die elektromechanische Koppelung wichtige Calcium-Konzentration in Abhängigkeit vom pH vermutet wurde.

Die Ergebnisse aus der zu diesem Thema erschienenen Literatur sowie auch unsere Ergebnisse lassen einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasma-Renin-Spiegels und der A II-antagonistischen bzw. A II-agonistischen Wirkung von Saralasin erkennen. Bislang steht eine eindeutige Erklärung dieses Phänomens unseres Wissens nach jedoch noch aus.

Mit dem A II-Antagonisten Saralasin bietet sich eine gute diagnostische Möglichkeit, A II als pathogenetischen Faktor bestimmter Krankheitsbilder zu erkennen, wie z.B. der Hypertonie aufgrund einer Nierenarterienstenose, bei der über den Erfolg einer operativen Therapie mit Hilfe

von Saralasin zuverlässigere Prognosen getroffen werden können. Therapeutisch können vielleicht außerdem pathophysiologische Veränderungen, die auf einer hohen A II-Aktivität beruhen, wie beispielsweise exzessive Einschränkungen der Nierendurchblutung und des Glomerulumfiltrats, mit Hilfe von Saralasin unterbrochen werden.

E ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Auswirkungen des kompetitiven Angiotensin II-Antagonisten 1-Sar-8-Ala-Angiotensin II (Saralasin) auf Blutdruck, Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und Nierenfunktion wurden an einer Gruppe von nierengesunden Patienten mit normaler PRA (n = 5) und einer Gruppe von Patienten mit teilweise erhöhter PRA (Nierenarterienstenose, Leberzirrhose, Bartter-Syndrom, Anorexia nervosa, n = 5), untersucht.

2. In der Gruppe der nierengesunden Patienten mit normaler PRA war einheitlich eine A II-agonistische, d.h. dem Angiotensin II vergleichbare Wirkung von Saralasin zu erkennen (leichter Blutdruckanstieg, Absinken der Inulin- und PAH-Clearance und des Urinvolumens).

3. Die Auswirkungen einer Saralasin-Infusion auf Patienten mit Nierenarterienstenose, Leberzirrhose, Bartter-Syndrom und Anorexia nervosa waren unterschiedlich. In bezug auf das Blutdruckverhalten und die PRA reagierten diejenigen Patienten, deren PRA erhöht war, im Sinne einer A II-antagonistischen Wirkung von Saralasin (Blutdruckabfall, der besonders diastolisch ausgeprägt war). Die Veränderungen der Nierenfunktion waren uneinheitlich, bei den Patienten mit Bartter-Syndrom und Leberzirrhose, deren PRA erhöht war, trat möglicherweise eine A II-antagonistische Wirkung von Saralasin auf.

4. Aus den Ergebnissen können folgende Schlüsse gezogen werden: Bei Patienten mit normaler PRA hat Saralasin einen Angiotensin II-vergleichbaren, agonistischen Effekt. A II-antagonistische Wirkungen von Saralasin wurden bei den Patienten mit Leberzirrhose und Bartter-Syndrom und einem Patienten mit Nierenarterienstenose gefunden, die eine erhöhte PRA hatten.

F LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, G.H., FREIBERG, J.M., DALAKOS, T.G. a. D.H.P. STREETEN: Agonistic response of vascular receptors to 1-sar-8-ala-angiotensin II (saralasin). Abstracts of papers submitted, 32nd Ann. Nat. Meet. Amer. Fed. Clin. Res., Atlantic City, N.J., May 3-4, 1975, Clin. Res. 23, 218 A (1975)

2. BARTTER, F.C., PRONOVE, P., GILL, J.R. a. R.C. MacCARDLE: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: A new syndrome. Am. J. Med. 33, 811-828 (1962)

3. BECKERHOFF, R., VETTER, W., FURRER, J., NUSSBERGER, J., SCHMIED, U. u. W. SIEGENTHALER: Angiotensinblockade mit Saralasin. Einfluß auf den normalen Blutdruck und auf den renovaskulären Hochdruck. Dtsch. Med. W.schr. 101, 398-401 (1976)

4. BLAIR-WEST, J.R., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A., FUNDER, J.W., SCOGGINS, B.A. a. R.D. WRIGHT: Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion. Am. J. Physiol. 220, 1309-1315 (1971)

5. BOCK, K.D. u. H.J. KRECKE: Die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf die PAH- und Inulin-Clearance, die renale Hämodynamik und die Diurese beim Menschen. Klin. W.schr. 36, 69-74 (1958)

6. BROWN, J.J. a. W.S. PEART:
The effect of angiotensin on urine flow and electrolyte excretion in hypertensive patients.
Clin. Sci. 22, 1-17 (1962)

7. BRUNNER, H.R., GAVRAS, H., LARAGH, J.H. a. R. KEENAN:
Angiotensin II blockade in man by 1-sar-8-ala-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure.
Lancet 2, 1045-1048 (1973)

8. BRUNNER, H.R., GAVRAS, H., LARAGH, J.H. a. R. KEENAN:
Hypotensive effects of angiotensin II blockade in man: comparison with propanolol. Abstracts of papers, 46th Scientific Sessions of the American Heart Assoc., Atlantic City, N.J., Nov. 8-11, 1973, Circulation 48 (Suppl. IV), IV-72 (1973)

9. BRUNNER, H.R., KIRSHMAN, J.D., SEALEY, J.D. a. J.H. LARAGH:
Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms.
Science 174, 1344-1346 (1971)

10. DAVIS, J.O., FREEMAN, R.H., JOHNSON, J.A. a. W.S. SPIELMAN:
Agents which block the action of the renin-angiotensin system.
Circ. Res. 34, 279-285 (1974)

11. DONKER, A.J.M. a. F.H.H. LEENEN:
Infusion of angiotensin II-analogue in two patients with unilateral renovascular hypertension.
Lancet 2, 1535-1537 (1974)

12. EDITORIAL: New prospects in renal hypertension. Brit. Med. J. 3, 59-60 (1975)

13. EDITORIAL: Sodium and the pressor role of angiotensin. Lancet 2, 1065-1066 (1973)

14. EDITORIAL: Screening for angiotensin-induced hypertension. Lancet 1, 277-278 (1971)

15. FREEMAN, R.H., DAVIS, J.O., VITALE, S.J. a. J.A. JOHNSON: Intrarenal role of angiotensin II: Homeostatic regulation of renal blood flow in the dog. Circ. Res. 32, 692-698 (1973)

16. GAGNON, J.A., KELLER, H.I., KOKOTIS, W. a. R.W. SCHRIER: Analysis of role of renin-angiotensin system in autoregulation of glomerular filtration. Am. J. Physiol. 219, 491-496 (1970)

17. GAVRAS, H., BRUNNER, H.R., LARAGH, J.H., VAUGHAN, E.D. a. R. KEENAN: Angiotensin II blockade, renin secretion and sodium balance in hypertensive man. Abstracts of papers, 46th Scientific Sessions of the American Heart Assoc., Atlantic City, N.J., Nov. 8-11, 1973, Circulation 48 (Suppl. IV), IV-167 (1973)

18. GAVRAS, H., BRUNNER, H.R., THURSTON, H. a. J.H. LARAGH: Reciprocation of renin dependency with sodium volume dependency in renal hypertension. Science 188, 1316-1317 (1975)

19. GOODMAN, A.D., VAGNUCCI, A.H. a. P.M. HARTROFT:
Pathogenesis of Bartter's syndrome.
N. Engl. J. Med. 281, 1435-1439 (1969)

20. GROSS, F. a. K.D. BOCK:
Some contributions to the pharmacology of synthetic angiotensin.
Circulation 25, 193-199 (1962)

21. HEALY, J.K., BARCENA, C., O'CONNELL, J.M.B. a. G.E. SCHREINER:
Renal and pressor action of angiotensin in the normal dog.
Am. J. Physiol. 208, 1093-1099 (1965)

22. JOHNSON, J.A. a. J.O. DAVIS:
Angiotensin II: Important role in the maintenance of arterial blood pressure.
Science 179, 906-907 (1973)

23. KAHN, J.R., SKEGGS, L.T. a. N.P. SHUMWAY:
Studies of the renal circulation.
Circulation 1, 445-453 (1950)

24 KLAUS, D.: Ätiologie und Pathogenese der chronischen arteriellen Hypertonie.
Münch. Med. W.schr. 112, 1846-1857 (1970)

25. KLAUS, D., BOCSKOR, A. u. F. SEIF:
Regulation der Renin-Sekretion beim Bartter-Syndrom (Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen mit sekundärem Aldosteronismus und arterieller Hypotonie).
Klin. W.schr. 46, 1201-1207 (1968)

26. KLAUS, D., KAFFARNIK, H. u. H. PFEIL:
Untersuchungen über die Serum-Angiotensinase. II. Klinische Ergebnisse beim Hochdruck und bei Lebererkrankungen.
Klin. W.schr. 41, 380-383 (1963)

27. KLAUS, D., KLUMPP, F. u. R. RÖSSLER:
Einfluß der Schwangerschaft auf das Bartter-Syndrom.
Klin. W.schr. 49, 1280-1285 (1971)

28. MERTZ, D.P.: Quantitative Nierenfunktionsproben. in SARRE: Nierenkrankheiten.
Thieme-Verlag Stuttgart, 115ff (1976)

29. MIMRAN, A., HINRICHS, K.J. a. N.K. HOLLENBERG:
Characterization of smooth muscle receptors for angiotensin: studies with an antagonist.
Am. J. Physiol. 226, 185-190 (1974)

30. MODLINGER, R.S., NICOLIS, G.L., KRAKOFF, L.R. a. J.L. GABRILOVE:
Some observations on the pathogenesis of Bartter's syndrome.
N. Engl. J. Med. 289, 1022-1024 (1973)

31. NEEDLEMAN, P., MARSHALL, G.R. a. E.M. JOHNSON jr.:
Determinants and modification of adrenergic and vascular resistance in the kidney.
Am. J. Physiol. 227, 665-669 (1974)

32. PALS, D.T. a. F.D. MASUCCI:
Plasma renin and the antihypertensive effect of 1-sarcosine-8-alanine-angiotensin II.
Eur. J. Pharmacol. 23, 115-119 (1973)

33. PEART, W.S.: Renin-angiotensin system.
N. Engl. J. Med. 292, 302-306 (1975)

34. PETTINGER, W.A., KEETON, R. a. R. TANAKA:
Pharmacokinetic and endocrine studies of saralasin in hypertensive man.
Abstracts of papers, 47th Scientific Sessions of the American Heart Assoc., Dallas, Texas, Nov. 18-21, 1974,
Circulation 50 (Suppl. III), III-107 (1974)

35. PETTINGER, W.A. a. H.C. MITCHELL:
Renin release, saralasin and the vasodilator-beta-blocker drug interaction in man.
N. Engl. J. Med. 292, 1081-1082 (1975)

36. RÖSSLER, R., HORNEF, W., KLAUS, D. u. A. SIMSCH:
Bestimmung der Plasmareninaktivität durch radioimmunologischen Nachweis von Angiotensin I. Vergleich mit der biologischen Methode.
Klin. W.schr. 49, 870-876 (1971)

37. SCHIRMEISTER, J.: Pathophysiologie der renalen Hypertonie.
Med. Klin. 65, 1233-1236 (1970)

38. SIEGENTHALER, W., VERAGUT, U. u. C. WERNING:
Blutdruck.
in SIEGENTHALER: Klinische Pathophysiologie.
Thieme-Verlag Stuttgart, 586 (1973)

39. SIEGENTHALER, W. u. C. WERNING:
Nebenniere.
in SIEGENTHALER: Klinische Pathophysiologie.
Thieme-Verlag Stuttgart, 323 (1973)

40. SIEGENTHALER, W. u. C. WERNING:
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in klinischer Sicht.
Dtsch. Med. W.schr. 95, 411-418 (1970)

41. STARKE, K.: Beziehungen zwischen dem Renin-Angiotensin-System und dem vegetativen Nervensystem.
Klin. W.schr. 50, 1069-1081 (1972)

42. STREETEN, D.H.P., PHIL, D., ANDERSON, G.H., FREIBERG, J.M. a. T.G. DALAKOS: Use of an angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertension.
N. Engl. J. Med. 292, 657-662 (1975)

43. STREETEN, D.H.P., PHIL, D., FREIBERG, J.M., ANDERSON, G.H. a. T.G. DALAKOS: Identification of angiotensinogenic hypertension in man using 1-sar-8-ala-angiotensin II (saralasin, P-113)
Circ. Res. 36, (Suppl. I), I-125-132 (1975)

44. TRÜBESTEIN, G.K., WERNING, C., STADELMANN, O., KUHLMANN, U., STIEL, D. u. H.U. SCHWEIKERT:
Bartter- und Pseudo-Bartter-Syndrom.
Münch. Med. W.schr. 114, 635-640 (1972)

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Klaus, ehem. Direktor der Medizinischen Poliklinik, für die freundliche Überlassung des Themas und wertvolle Hinweise für die Durchführung der Arbeit.

Auch bei Frau Eisenack aus dem Labor der Medizinischen Poliklinik möchte ich mich für ihre Hilfe bei den Laboruntersuchungen bedanken.

LEBENSLAUF

Am 10.12.1951 wurde ich in Hannover als viertes Kind des Lehrers Ernst Myska und dessen Ehefrau Eva Myska geboren. Ich besuchte zunächst das Hölty-Gymnasium in Wunstorf. Nach dem Tod meiner Eltern lebte ich bei Verwandten in Gehrden / Hannover und besuchte das dortige Matthias-Claudius-Gymnasium, wo ich im Mai 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zwei Semestern Anglistik und Geographie begann ich im Wintersemester 1971 das Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg. Während der klinischen Ausbildung beschäftigte ich mich in der Medizinischen Poliklinik mit der Untersuchung eines neuen Angiotensin-Antagonisten

Ich absolviere zur Zeit das Praktische Jahr und hoffe, im Frühjahr 1978 in Marburg das Staatsexamen abzulegen.

Marburg, im Januar 1978

Ulrike Myska

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Bode, Braasch, Buchholz, Daume, Dimroth, Dittrich, Dombrowsky, Exner, Friederich, Gerdes, Graul, Haberich, Habermehl, Hamelmann, Hardewig, Heene, Hensel, Heß, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Ihm, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Kuni, Mannheim, Maroske, Martini, Massarat, Neurath, Oepen, Petry, Pohlen, Pertig, Richter, Riecken, Rodeck, Rohen, Schmid, Schmitz-Moormann, Senger, Siegert, Solcher, Straub, Sturm, Thoenes, Troidl, Welge-Lüssen, Wendt, Wesemann, Willenbockel.